

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Razionale e finalità	Lo studio interventistico in aperto SAVE ha introdotto la necessità di elaborare una nuova strategia per la gestione del COVID-19: utilizzare un biomarcatore per prevedere quale paziente ricoverato svilupperà una insufficienza respiratoria grave (severe respiratory insufficiency - SRF) e – se il test è positivo - quando iniziare un trattamento anti-infiammatorio precoce con anakinra per prevenire la progressione a SRF. E' stato riportato che concentrazioni plasmatiche di suPAR ≥ 6 ng/ml possono essere uno strumento prognostico adeguato; la capacità prognostica è stata convalidata da dati prospettici raccolti dal consorzio ISIC. Nell'analisi ad interim dello studio SAVE l'incidenza della SRF tra i 130 pazienti che hanno iniziato il trattamento precoce con anakinra è stata del 22,3% rispetto al 59,2% nei gruppi di confronto con trattamenti standard (standard of care - SOC). La mortalità a 30 giorni è stata rispettivamente dell'11,5% e del 22,3%. Lo studio SAVE-MORE è uno studio clinico pivotal e confermatario, randomizzato (RCT), di fase III, finalizzato a valutare, in pazienti affetti da infezione delle vie respiratorie inferiori (lower respiratory tract infection – LRTI) da SARS-CoV-2, l'efficacia e la sicurezza dell'inizio precoce di anakinra guidato da suPAR nel migliorare lo stato clinico di COVID-19 nell'arco di 28 giorni, come misurato dalla scala ordinale della scala di progressione clinica (CPS) a 11 punti dell'OMS.
Disegno dello studio	Prospettico, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, di fase III
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Età ≥ 18 anni 2. Maschio o femmina 3. Se femmina, non intenzionata ad iniziare una gravidanza nel periodo dello studio. 4. Consenso informato scritto dato dal paziente. Per i soggetti con incapacità decisionale, il consenso informato deve essere ottenuto da un rappresentante legalmente designato secondo la legislazione nazionale dello Stato membro in cui è prevista la sperimentazione. 5. Infezione da SARS-CoV-2 virus confermata

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

	<p>6. Esito della radiografia del torace o della tomografia computerizzata del torace compatibile con infezione delle vie respiratorie inferiori</p> <p>7. Necessità di ricovero ospedaliero per COVID-19. La necessità di ricovero ospedaliero è definita dal medico curante tenuto conto della presentazione clinica, della necessità di cure di supporto, dei potenziali fattori di rischio per malattie gravi e delle condizioni a domicilio, compresa la presenza in casa di persone vulnerabili.</p> <p>8. suPAR plasmatico ≥ 6 ng/ml</p>
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Età < 18 anni • Rifiuto di dare il consenso informato scritto • Quasiassi patologia tumorale maligna in stadio IV • Espressione della volontà di non essere rianimato • Rapporto pO_2/FiO_2 (frazione inspirata di O_2) inferiore a 150 mmHg indipendentemente dal fatto che il paziente sia o meno sotto ventilazione meccanica (MV) / ventilazione non invasiva (NIV) / Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO) • Paziente sotto MV o NIV o ECMO • Qualsiasi immunodeficienza primaria • Neutrofili inferiori a $1,500/mm^3$ • suPAR plasmatico inferiore a 6 ng/ml • Ipersensibilità nota ad anakinra • Assunzione orale o per via endovenosa di corticosteroidi ad una dose giornaliera pari o superiore a 0,4 mg/kg di prednisone per un periodo superiore agli ultimi 15 giorni. • Qualunque trattamento con biologici anti-citochine nell'ultimo mese • Insufficienza epatica grave, definita come stadio 3 della scala Child-Pugh • Insufficienza renale allo stadio finale che richieda emofiltrazione o emodialisi peritoneale • Gravidanza o allattamento. Le donne in età fertile eseguiranno un test di gravidanza sulle urine prima di essere incluse nello studio

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

	<ul style="list-style-type: none"> • Partecipazione a qualsiasi altro studio interventistico.
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Braccio 1</u>: I pazienti sono trattati con terapie standard (SOC) e placebo. Il placebo viene somministrato sottocute una volta al giorno per 10 giorni • <u>Braccio 2</u>: I pazienti sono trattati con SOC e anakinra. Anakinra 100 mg viene somministrato sottocute una volta al giorno per 10 giorni. <p>La stratificazione per centro e per regione prenderà in considerazione tre strati: il bisogno di supporto di ossigeno (che è anche il criterio per la classificazione in malattia moderata e grave), la somministrazione di desametasone come terapia standard di cura (SOC) e il BMI (indice di massa corporea).</p> <p>Il farmaco deve essere somministrato alla stessa ora \pm 2 ore ogni giorno. Nel caso in cui il paziente venga dimesso vivo a casa prima del completamento dei 10 giorni di trattamento, il trattamento sarà interrotto prematuramente. È esplicitamente indicato che il numero minimo di giorni di trattamento è di sette.</p>
Trattamento standard di cura (SOC)	<p><i>Per i pazienti che NON necessitano supporto di ossigeno, con malattia moderata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio regolare dei segni vitali, inclusa la pulsossimetria • Profilassi con anticoagulanti, come segue: <p>I pazienti che stanno ricevendo terapie anticoagulanti o antiplateflettiche per altre condizioni di base dovrebbero continuare con questi farmaci. Per gli altri pazienti se non è controindicata deve essere impostata la profilassi farmacologica per prevenire il tromboembolismo venoso secondo gli standard locali, come eparina a basso peso molecolare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il trattamento con Remdesivir treatment è riservato in base alla valutazione del medico curante <p><i>Per i pazienti che necessitano supporto di ossigeno, con malattia grave</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Attuazione immediata del supporto di ossigeno • Applicazione del posizionamento e della gestione della clearance delle vie aeree, a discrezione dei medici curanti • Monitoraggio regolare dei segni vitali, inclusa la pulsossimetria

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio regolare di segni o sintomi indicativi di tromboembolia venosa o arteriosa, come ictus, trombosi venosa profonda, embolia polmonare o sindrome coronarica acuta, e procedere secondo i protocolli ospedalieri per la diagnosi (come gli esami di laboratorio e / o di imaging) e la successiva gestione. • Trattamento cauto con fluidi intravenosi • Desametazone 6 mg IV o per via orale fino a 10 giorni o fino alla dimissione, a seconda di cosa si verifichi per primo • Profilassi con anticoagulanti, come segue: I pazienti che stanno ricevendo terapie anticoagulanti o antiplatefretiche per altre condizioni di base dovrebbero continuare con questi farmaci. Per gli altri pazienti, se non è controindicata, deve essere impostata la profilassi farmacologica per prevenire il tromboembolismo venoso secondo gli standard locali, come eparina a basso peso molecolare. • Il trattamento con Remdesivir treatment è riservato in base alla valutazione del medico curante <p>Sono consentiti altri farmaci concomitanti, ad eccezione di qualsiasi farmaco biologico anti-citochine che abbia come bersaglio citochine quali TNFα, IL-1 e IL-6.</p>
Endpoint primario	L'endpoint primario dello studio è il confronto fra i due gruppi sui 5 livelli di stato del paziente valutato con la scala Clinical Progression ordinal Scale (CPS) a 11 punti del WHO entro il giorno 28. Questo sarà espresso come la distribuzione delle frequenze di ogni stato della scala in ciascun braccio di trattamento entro il giorno 28.
Endpoint secondari	<p>Il confronto fra i due gruppi sulle seguenti variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variazione della valutazione della scala a 11 punti WHO Clinical Progression ordinal Scale (CPS) entro il giorno 28 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa) • Variazione della valutazione della scala a 11 punti WHO Clinical Progression ordinal Scale (CPS) entro il giorno 14 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa)

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

	<ul style="list-style-type: none"> • Variazione del punteggio SOFA entro il giorno 14 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa) • Variazione del punteggio SOFA entro il giorno 7 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa) • Tempo alla dimissione dall'ospedale • Tempo alla dimissione dall'unità di cure intensive (ICU) (solo per i pazienti ammessi all'ICU) • Sicurezza a lungo termine fino al Giorno 60 • Sicurezza a lungo termine fino al Giorno 90 • Variazione relativa delle concentrazioni di suPAR, CRP, D-dimero, ferritina e IL-6 nel circolo entro il Giorno 7 rispetto al basale Giorno 1 • Variazione relativa delle concentrazioni di suPAR, CRP, D-dimero, ferritina e IL-6 nel circolo entro il Giorno 4 rispetto al basale Giorno 1 • Variazione della carica virale entro il Giorno 7 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa) • Variazione della carica virale entro il Giorno 4 rispetto al basale Giorno 1 (variazione assoluta e relativa) • Analisi trascrittomica che permetterà anche l'analisi dei sottotipi di cellule linfocitarie • Proteomica • Correlazione fra endpoint e durata della malattia (dai primi sintomi) e tempo di inizio del trattamento.
Calcolo del campione	<p>La numerosità dei pazienti è basata sulle seguenti ipotesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La distribuzione delle frequenze delle principali categorie della WHO Clinical Progression ordinal Scale nei gruppi di confronto SOC dello studio SAVE entro il giorno 28 è stata la seguente: deceduti: 21%; ospedalizzati con malattia grave: 21%; ospedalizzati con malattia moderata: 13.7% e ambulatoriali con malattia lieve: 44.3% • La distribuzione delle frequenze delle principali categorie della WHO Clinical Progression ordinal Scale nei pazienti trattati con dello studio SAVE entro il

Trattamento con Anakinra suPAR-guidato per la convalida del rischio e della gestione anticipata dell'insufficienza respiratoria grave da Covid-19: SAVE-MORE studio confirmatorio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco

	<p>giorno 28 è stata la seguente: deceduti:10.9%; ospedalizzati con malattia grave: 5.4%; ospedalizzati con malattia moderata: 6.2% e ambulatoriali con malattia lieve: 77.5%</p> <ul style="list-style-type: none">• Con una potenza del 90% e un livello di significatività del 5%• Con una randomizzazione 1:2 (un paziente assegnato al braccio di trattamento 1; 2 pazienti assegnati al braccio di trattamento 2) <p><u>Calcolo finale</u> dopo aggiustamento per il l'effetto del disegno (DEFF): è necessario arruolare un totale di 600 pazienti (200 pazienti nel braccio 1; e 400 pazienti nel braccio 2).</p>
--	--